

CH 649 916 A5



SCHWEIZERISCHE Eidgenossenschaft
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 649 916 A5

⑤ Int. Cl.⁴: A 61 K 9/02

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑯ Gesuchsnr.: 1273/84

⑯ Inhaber:
Gebrüder Sulzer Aktiengesellschaft, Winterthur

⑯ Anmeldungsdatum: 14.03.1984

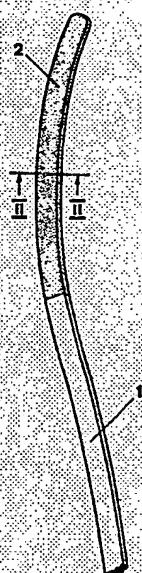
⑯ Patent erteilt: 28.06.1985

⑯ Erfinder:
Bittmann, Peter, Dr., Herrliberg
Lieber, Max J., Winterthur

④ Zum Einsetzen in einen lebenden Körper bestimmter Wirkstoffspeicher.

⑤ Eine als Wirkstoffspeicher zum Einführen oder als zeitweises Implantat in den lebenden Körper vorgesehene Sonde besteht aus einem Sondenendeil (1) und einem Sondenkopf (2). Das Material des Sondenendeils (1) ist ein thermisch sinterfähiges Polymerpulver, während im Sondenkopf (2) ein Gemisch dieses Pulvers mit einem Wirkstoff - im vorliegenden Beispiel Polyvinylpyrrolidon-Jod (PVP-Jod), einem bekannten Desinfektionsmittel für äußerliche und innere Anwendung - vorhanden ist. Die Sonde ist ein gepresster Formling, in dem das Polymer-Pulver durch thermisches Sintern zu einem festen, aber flexiblen Gerüst zusammengesintert ist.

Die neue Sonde ist einfach herzustellen und erfüllt - aufgrund ihrer Porosität - die Forderung nach einem flexiblen, aber mechanisch relativ festen Wirkstoffspeicher, mit dem eine verzögerte Freigabe des Wirkstoffes über längere Zeit, z.B. mehrere Tage, durch Auslaugen aus dem Sondenkopf mit Hilfe von Körperflüssigkeit erreicht wird.



PATENTANSPRÜCHE

1. Zum Einsetzen in einen lebenden Körper bestimmter Wirkstoffspeicher für eine durch Körperflüssigkeit bewirkbare, verzögerte Freigabe mindestens eines Wirkstoffes über einen gewissen Zeitraum, welcher Speicher aus einer Sonde mit einem porösen Sondenkopf zur Speicherung des Wirkstoffes und einem Sondenendeil besteht, dadurch gekennzeichnet, dass die Sonde ein flexibler, homogener, durch thermisches Sintern hergestellter Sinterkörper (1, 2; 1, 4, 5) aus Pulver mindestens eines körperverträglichen Polymer ist, und dass der Sondenkopf (2; 4, 5) aus einem Gemisch mindestens eines Wirkstoffes mit dem Polymerpulver besteht.

2. Wirkstoffspeicher nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Sondenkopf aus einem Kern (4) und einer Umhüllung (5) mit unterschiedlichen prozentualen Wirkstoff-Anteilen besteht.

3. Wirkstoffspeicher nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass dem Polymerpulver weitere Komponenten – z. B. ein weiterer Wirkstoff, Kontrast- und/oder Gleitmittel – beigemischt sind.

4. Wirkstoffspeicher nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die gesinterte Sonde eine Porosität von 3 bis 12% aufweist.

5. Wirkstoffspeicher nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass in die Sonde eine stabilisierende Armierung (3), beispielsweise ein textiles Netz oder eine Folie, eingelegt ist.

6. Verfahren zur Herstellung eines Wirkstoffspeichers nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Polymerpulver und die innig miteinander vermischten Komponenten des Gemisches in eine Form gebracht, bei Drücken bis zu 1500 bar gepresst und anschliessend und/oder gleichzeitig auf eine Temperatur erwärmt werden, die oberhalb des Kristallit-Schmelzbereichs des Polymers liegt.

Die Erfindung betrifft einen zum Einsetzen in einen lebenden Körper bestimmten Wirkstoffspeicher für eine durch Körperflüssigkeit bewirkbare verzögerte Freigabe mindestens eines Wirkstoffes über einen gewissen Zeitraum, welcher Speicher aus einer Sonde mit einem porösen Sondenkopf zur Speicherung des Wirkstoffes und einem Sondenendeil besteht.

Ein Wirkstoffspeicher der genannten Art ist beispielsweise aus der DE-OS 3 115 763 bekannt. Bei einer der dortigen Ausführungen ist der Sondenkopf zur Aufnahme von Wirkstoffen ein Hohlkörper mit undurchlässigen Wänden, in denen zu seinem Hohlraum führende Durchtrittsöffnungen für eindringende Körperflüssigkeit bzw. für den Wirkstoffübergang vorgesehen sind. Bei hohen Wirkstoffdichten, d.h. bei hohen Wirkstoffkonzentrationen pro Volumeneinheit, ist eine kontrollierte, verzögerte Freigabe damit nicht zu verwirklichen.

Bei einer anderen Ausführungsform dieses Speichers ist der Sondenkopf als Hohl- oder Vollkörper ausgebildet, der Poren für die Aufnahme des Wirkstoffes enthält; diese porösen Sondenköpfe sollen aus Porosglas oder Hartschaum bestehen. Bei diesen Sonden mit porösen Köpfen lassen sich die Wirkstoffe erst nach der Fertigstellung der Porenkörper in den Sondenkopf einbringen, da die im allgemeinen relativ wenig stabilen Wirkstoffe bei der Herstellung der Porenkörper, vor allem bei einer Sinterung, zersetzt werden. Versuche

haben ergeben, dass die nachträgliche Beladung nur zu völlig ungenügenden Wirkstoffdichten führt, und dass darüberhinaus die Wirkstoffabgabe bei derartigen nachträglich beladenen Sinterköpfen praktisch unmittelbar erfolgt, also keine dosierte und zeitlich verzögerte Freigabe des Wirkstoffes erfolgt. Darüberhinaus handelt es sich bei diesen Porenköpfen um starre Gebilde, die sich z. B. beim Einführen in einen natürlichen Körperhohlraum keiner Krümmung anpassen können.

10 Aus der US-PS 4 144 417 ist weiterhin ein Wirkstoffspeicher bekannt, dessen Basis aus einem Ethylenvinylacetat (EVA)-Copolymer besteht, in das die Wirkstoffe eingebettet oder in dem sie gelöst sind, wobei ihre Freigabe durch Diffusion erfolgt. Die Freigabegeschwindigkeit ist dabei durch die Diffusionsgeschwindigkeit bestimmt, mit der der Wirkstoff durch das Basismaterial hindurch diffundiert. Für sehr viele Anwendungen, bei denen eine Freigabe der Gesamtmenge relativ kurzfristig über einige Tage erfolgen soll, ist eine diffusionsbestimmte Freigabe ungenügend, weil zu langsam.

15 20 Aufgabe der Erfindung ist es daher, einen auf möglichst einfache Weise herstellbaren Wirkstoffspeicher mit hoher Wirkstoffdichte und mit möglichst gleichmässiger, kontrollierbarer, verzögter Freigabe des Wirkstoffes zu schaffen, der darüberhinaus flexibel und in seiner Form anpassungsfähig ist.

25 Erfindungsgemäss wird diese Aufgabe dadurch gelöst, dass die Sonde ein flexibler homogener, durch thermisches Sintern hergestellter Sinterkörper aus Pulver mindestens eines körperverträglichen Polymer ist, und dass der Sondenkopf aus einem Gemisch mindestens eines Wirkstoffes mit dem Polymerpulver besteht; ein Verfahren zur Herstellung des neuen Wirkstoffspeichers ist dabei dadurch gekennzeichnet, dass das Polymerpulver und die innig miteinander vermischten Komponenten des Gemisches in eine Form gebracht; bei Drücken bis zu 1500 bar gepresst und anschliessend und/oder gleichzeitig auf eine Temperatur erwärmt werden, die oberhalb dem Kristallit-Schmelzbereich des Polymers liegt.

30 Bei der neuen Sonde erfolgt die Wirkstoff-Freigabe – im Gegensatz zu dem diskutierten EVA-Speicher – durch Auslaugen des pulvörmigen Wirkstoffes aus dem «Gerüst» des Sinterkörpers. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist daher nicht die Diffusion, sondern das Herauslösen des Wirkstoffes bzw. die Wirkstoffkonzentration im Sondenkopf. Die Wirkstoffkonzentration bestimmt dabei die Anzahl der den Sinterkörper durchsetzenden «Kanäle», durch die der Wirkstoff aus dem Sinterkörper herausgelöst werden kann, und damit die Geschwindigkeit der Wirkstofffreigabe.

35 Der Begriff «homogen» ist dabei so zu verstehen, dass die ganze Sonde – also sowohl der wirkstoffgefüllte Sondenkopf als auch der Sondenendeil – aus einem porösen Sinterkörper mit überall im Mittel mindestens nahezu gleichen mechanischen Eigenschaften und etwa gleicher Flexibilität besteht; die Flexibilität wird dabei in erster Linie durch seine Porosität verursacht und bestimmt, die vorteilhafterweise zwischen 3 und 12%, vorzugsweise zwischen 5 und 10%, liegt. Dabei kann man in gewissem Umfang durch Variation der Porosität die Flexibilität beeinflussen. Die Porosität ihrerseits ist dabei – ebenfalls in gewissen Grenzen – von der Korngrösse der verwendeten Pulver, insbesondere des zu sinternenden Polymerpulvers abhängig.

40 45 50 55 60 Sollen hohe Wirkstoffdichten auf relativ kleinem Raum konzentriert werden und trotzdem relativ grosse Zeitverzögerungen erreicht werden, so ist es vorteilhaft, wenn der Sondenkopf aus einem Kern und einer Umhüllung mit unterschiedlichen prozentualen Wirkstoffanteilen besteht; in diesem Zusammenhang ist es weiterhin zweckmässig, wenn – besonders bei hydrophoben Eigenschaften des verwendeten

Polymerpulvers – die Wirkstoffkonzentration in der Umhüllung mindestens wenige Prozent, beispielsweise 2 bis 5%, beträgt.

Sollen beispielsweise Gleiteigenschaften und/oder Erkennbarkeit der Sonde im Röntgenbild verbessert werden, so ist es möglich, dem Polymerpulver weitere Komponenten, z. B. Kontrast- und/oder Gleitmittel, beizumischen; selbstverständlich können derartige zusätzliche Komponenten im Sondenkopf auch aus weiteren Wirkstoffen bestehen.

Reicht die Festigkeit des Sinterkörpers – besonders im ausgelagerten Sondenkopf – nicht mehr aus, so kann man die Sonde oder zumindest den Sondenkopf mit einer stabilisierenden Armierung, beispielsweise einem textilen Netz oder einer Folie aus körperverträglichen Materialien, versehen.

Im folgenden wird die Erfindung anhand von Ausführungsbeispielen im Zusammenhang mit der Zeichnung näher erläutert.

Fig. 1 zeigt ein erstes Ausführungsbeispiel der flexiblen Sonde mit Sondenkopf und Sondenendteil;

Fig. 2 ist ein Schnitt II-II von Fig. 1;

Fig. 3 stellt ein weiteres Ausführungsbeispiel der Sonde dar;

Fig. 4 ist der Schnitt IV-IV von Fig. 3 und

Fig. 5 gibt den Schnitt V-V von Fig. 4 wieder.

Die Sonde nach Fig. 1 besteht aus einem Sondenendteil 1 und einem Sondenkopf 2; der Sondenendteil ist ein poröser Sinterkörper aus einem Polymerpulver, im vorliegenden Beispiel aus UHMW-Polyethylen (PE). Im Sondenkopf 2 ist dem Polymerpulver als Wirkstoff Polyvinylpyrrolidon-Jod (PVP-Jod), ein bekanntes desinfizierendes Mittel, beigemischt. Wie Fig. 2 zeigt, ist der Sondenkopf 2 ein homogenes Gemisch beider Komponenten.

Zur Erhöhung der Festigkeit der flexiblen Sonde, die im fertigen gesinterten Zustand, d. h. bevor im Sondenkopf 2 ein Herauslösen des Wirkstoffes beginnt, durchgehend – d. h. im Sondenkopf 2 und im Sondenendteil 1 – etwa gleiche mechanische Eigenschaften, gleiche Flexibilität und eine etwa gleichmässige Porosität aufweisen, ist in die Sonde eine Armierung 3 (Fig. 2) aus einem textilen Netzwerk oder Gewebe aus Polyester-Fäden von 0,12 mm Durchmesser eingelagert. Die netzartige Armierung 3 kann jedoch auch durch eine, vor allem zugfeste Folie ersetzt sein. Eine Möglichkeit für die Herstellung einer solchen Folie besteht z. B. darin, in die Mitte der Sonde beim Einformen eine Schicht eines zweiten Polymerpulvers einzubringen, das bei den angewandten Sintertemperaturen vollständig schmilzt, so dass seine Partikel zu einer flüssigen Schicht zusammenfließen, die beim Abkühlen zu einer Folie erstarrt.

Der Sondenkopf nach Fig. 3 bis 5 besteht aus einem Kern 4, in dem die Konzentration des Wirkstoffes, wiederum PVP-Jod, ein Vielfaches derjenigen in seiner Umhüllung 5 beträgt. Beispielsweise enthält der Kern 40% – alle Pro-

zentangaben für Gemischanteile verstehen sich als Gewichts-Prozente – PVP-Jod und die Umhüllung 5 etwa 5%.

Eine Art der Herstellung für die neue Sonde sei nun am Beispiel der Ausführungsform nach Fig. 3 bis 5 beschrieben:

s Wie bereits erwähnt, besteht der Sondenkopf aus einem Kern 4, der ein Gemisch aus 60% UHMW-Polyethylen und 40% PVP-Jod enthält, und aus einer Umhüllung 5, die aus einem Gemisch mit 95% des genannten Polyethylen und 5% PVP-Jod hergestellt ist. Die Körnung der verwendeten Pulver beträgt im vorliegenden Fall für das PE 50 bis 300 µm und für PVP-Jod 50 bis 250 µm.

Die Herstellung der «grünen» Sonde erfolgt in einer Pressform aus gehärtetem Stahl. Diese weist einen Formhohlraum auf, der eine Länge von 400 mm und eine Breite von 6 mm besitzt. Seine Höhe beträgt 20 mm, wobei 15 mm zur Führung eines Press-Stempels dienen.

Für die Umhüllung 5 wird zunächst ein U-förmiger Trog aus 5%-Gemisch geformt, dem am vorderen Formende ein etwa 10 mm langer massiver Bereich aus 5%-Gemisch vorgelagert ist. Der Trog selbst, der – nach Formen seines etwa 0,7 mm dicken Bodens – beispielsweise mit Hilfe einer Schablone hergestellt wird, ist etwa 50 mm lang und wird zum Sondenendteil 1 hin beim Einfüllen des 5%-Gemisches – und beim anschliessenden Einbringen des den Trog füllenden Kernes 4 mit 40% Wirkstoffanteil – zunächst durch eine Trennwand abgeschlossen. Die Trennwand kann beispielsweise aus einer wenige Zehntel mm dicken Kunststoff-Folie bestehen.

Nach dem Einbringen des 40%-Gemisches als Kern 4 in den Hohlraum des Troges, der bei einer Sonde mit den genannten Abmessungen etwa 4 mm breit und 2,8 mm hoch ist, wird der ganze Bereich des Sondenkopfes 2 durch einen durchgehenden Deckel aus 5%-Gemisch verschlossen, der ebenso wie der Boden vor dem Pressen eine Höhe von etwa 0,7 mm hat. Die Gesamthöhe des ganzen, zu pressenden Formlings beträgt somit etwa 4,2 mm.

Hinter der Trennwand wird die ganze Länge der Form mit reinem Polyethylen auf ebenfalls 4,2 mm aufgefüllt.

Nach dem Herausnehmen der Trennwand wird der Formling mit einem Druck von etwa 1000 bar gepresst, wobei eine Verdichtung des Materials auf eine Höhe von 2,7 mm erfolgt. Das Verdichtungsverhältnis beträgt also etwa 1,6.

Der Pressling wird nunmehr in einem Ofen bei einer Temperatur von ungefähr 150 bis 155 °C gesintert, wobei die Dauer der Sinterung 1 h beträgt. Bei dieser Sinterung dehnt sich die Sonde wieder auf ihre endgültige Höhe von 3 mm aus.

Mit der auf die geschilderte Weise hergestellten Sonde ist in vitro eine relativ gleichmässige, verzögerte Freigabe des Wirkstoffes über einen Zeitraum von etwa 5 bis 6 Tagen erreicht worden.

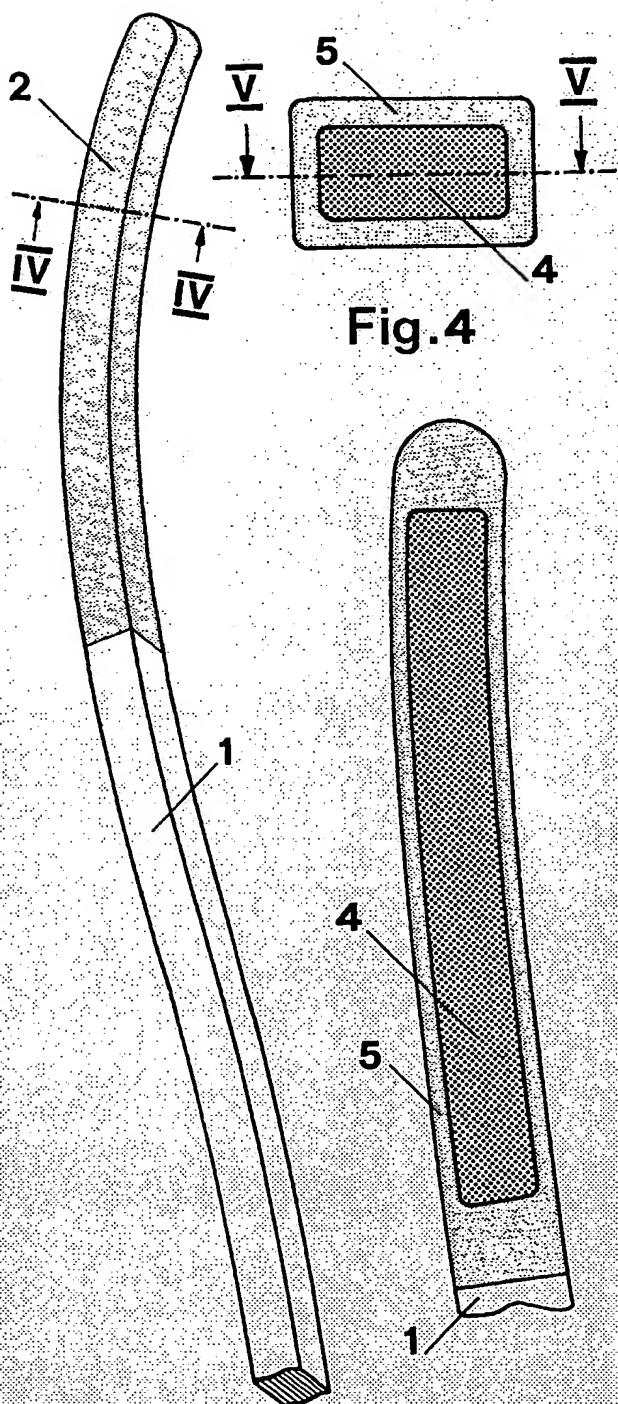
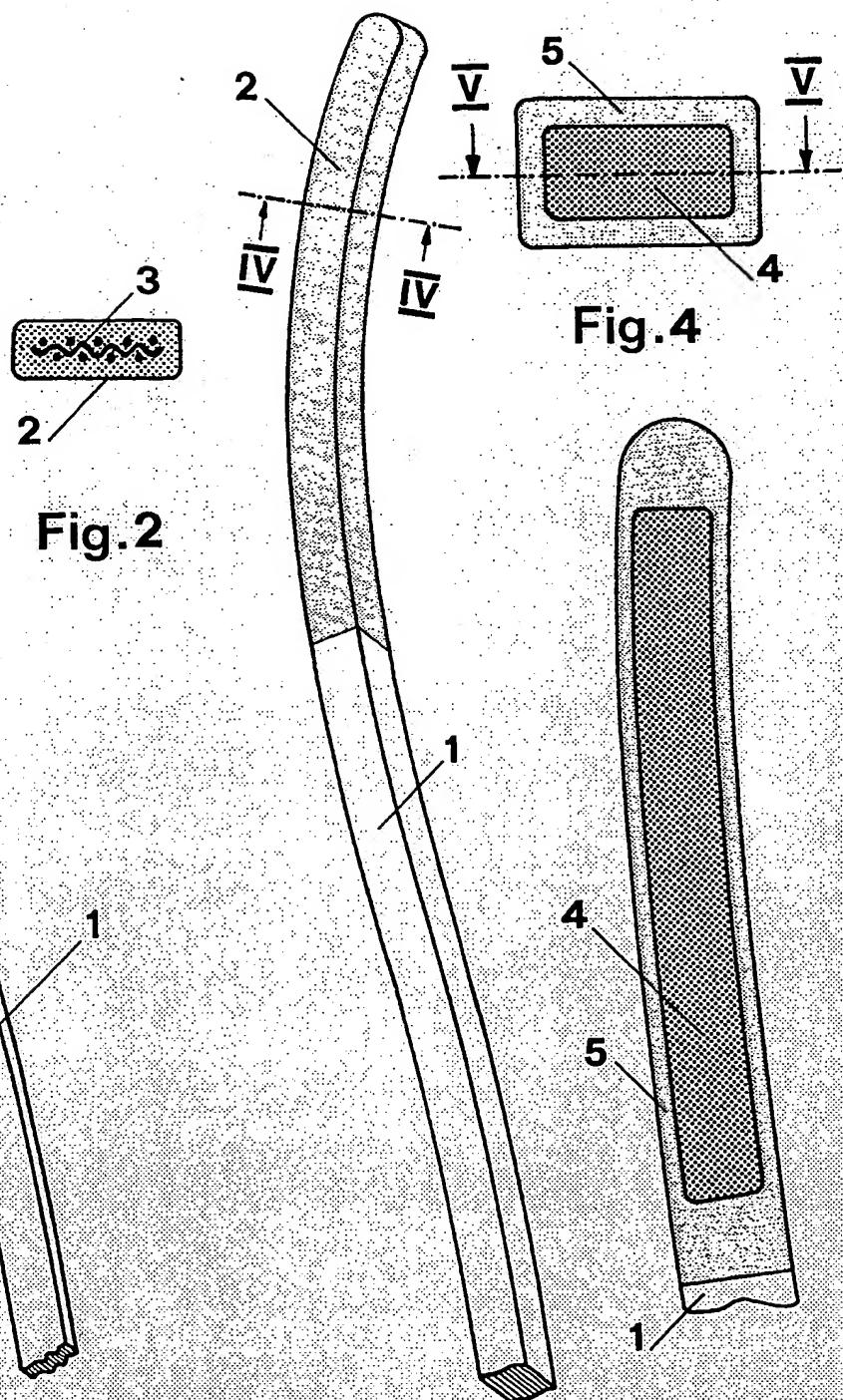
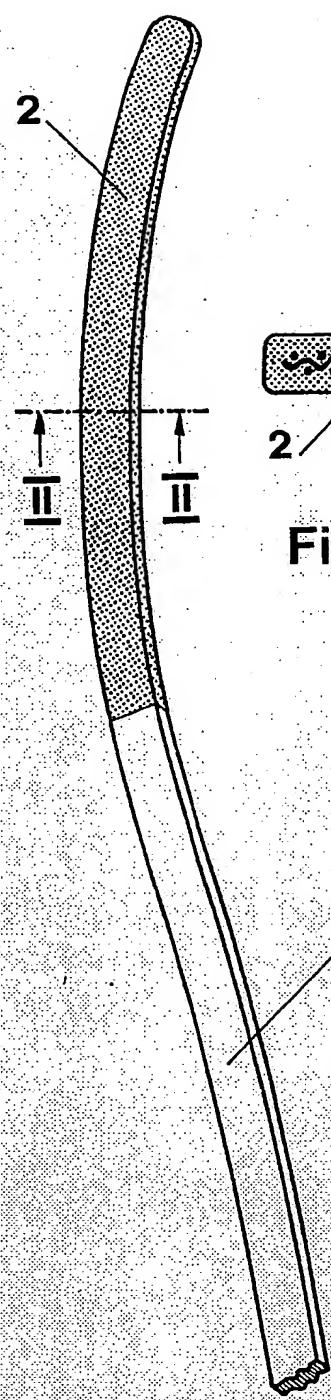


Fig. 4

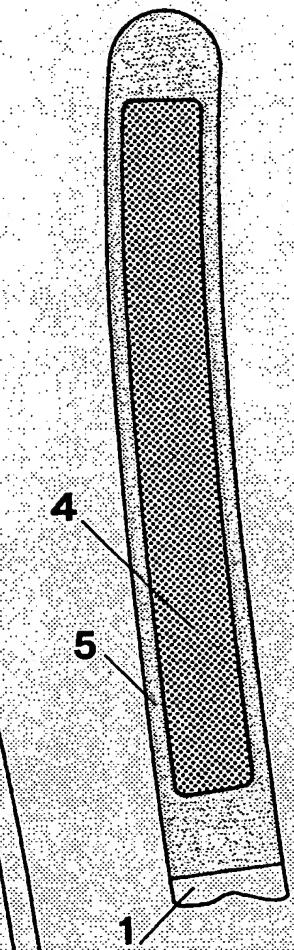


Fig. 5